

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-012448

(43)Date of publication of application : 14.01.1997

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

(21)Application number : 08-087646

(71)Applicant : READ CHEM KK

(22)Date of filing : 15.03.1996

(72)Inventor : MORI MASAO

(30)Priority

Priority number : 07129305

Priority date : 28.04.1995

Priority country : JP

(54) MEDICINE RELEASE-CONTROL TYPE PERCUTANEOUS ABSORPTIVE FORMULATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine release-control type percutaneous absorptive formulation freely controlling releasing rate of a medicine according to an object of curing, having exceedingly excellent storage stability and high safety without inducing a rush by pasting.

SOLUTION: A microcapsule comprising a water-soluble wall material including a medicine and a water-insoluble, rubber and rubber solvent-insoluble water-absorptive resin powder (e.g.; starch-polyacrylate graft copolymer) are mixed and dispersed in a rubber-based tacky adhesive. The rubber-based tacky adhesive is mainly composed of a rubber-adhesive component (e.g.; isoprene-based rubber), a tackiness-imparting agent (e.g.; a petroleum resin) and a plasticizer (e.g.; a liquid paraffin). An oily substance not dissolving the wall material is used as the medicine and the wall material is selected from a water-soluble polymer such as gelatin. By microcapsulating the medicine and an absorption accelerator, storage stability of the formulation is high and body fluid is absorbed into ointment by pasting on the skin, then the medicine and the absorption accelerator are eluted by slowly destructing the microcapsule, thereby a medicine release can be controlled by mixing several kinds of microcapsules having different membrane thickness.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

17.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-12448

(43) 公開日 平成9年(1997)1月14日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 7		A 6 1 K 9/70	3 0 7
	3 3 2			3 3 2
	3 4 5			3 4 5
	3 6 9			3 6 9

審査請求 未請求 請求項の数11 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-87646

(22) 出願日 平成8年(1996)3月15日

(31) 優先権主張番号 特願平7-129305

(32) 優先日 平7(1995)4月28日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 591051885

リードケミカル株式会社

富山県富山市日俣77番3

(72) 発明者 森 政雄

富山市天正寺248

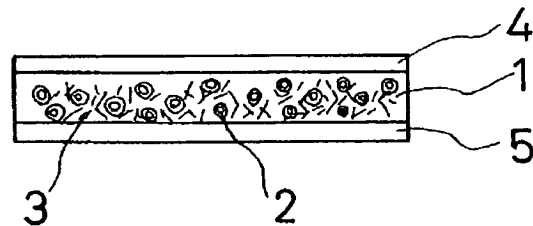
(74) 代理人 弁理士 尊 経夫 (外3名)

(54) 【発明の名称】 薬物放出制御型経皮吸収剤

(57) 【要約】

【課題】 貯蔵安定性に優れ、薬物の放出速度を任意に制御できる薬物放出制御型経皮吸収剤の提供。

【解決手段】 ゴム系粘着剤1中に、薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセル2とデンプン・ポリアクリル酸塩グラフト共重合体等の水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末3が分散している経皮吸収剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 ゴム系粘着剤中に、薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセルと水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末を分散することを特徴とする薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項2】 ゴム系粘着剤中に、薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセル、水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末、ゴム及びゴム溶媒不溶性で水分の存在下で粘着性を有する水溶性高分子粉末を分散することを特徴とする薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項3】 ゴム系粘着剤が天然ゴム、イソブレン系ゴム、イソプレン系ゴム、スチレン共重合体系ゴム、シリコン系ゴム及びアクリル系ゴムから選択された1種又は2種以上のゴム粘着成分と、石油樹脂、ロジン、水添ロジン、エステルガム、テルペン樹脂、変性テルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油クラッキング留分、芳香族炭化水素樹脂、スチレン系樹脂及びイソブレン系樹脂から選択された1種又は2種以上の粘着付与剤、及びポリブテン、低分子ポリイソブチレン、ワセリン、ラノリン、流動パラフィン、高級脂肪酸エステル類、植物油及び動物油から選択された1種又は2種以上の可塑剤からなる請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項4】 吸水性樹脂粉末が、平均粒子径が1~100 μ である、デンプン-ポリアクリル酸塩グラフト共重合体、架橋ポリアクリル酸塩、アクリル酸-ビニルアルコール共重合体、ポリエチレンオキサイド架橋体または架橋イソブチレン-マレイン酸塩共重合体である請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項5】 油性で壁物質を溶解しない薬物の1種又は2種以上を内蔵する請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項6】 壁物質はゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースの1種又は2種以上から選択される請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項7】 2種以上の異なる壁厚を有するマイクロカプセル粒子を混合する請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項8】 マイクロカプセルの平均粒子径が100 μ 以下である請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項9】 マイクロカプセルの芯物質として、薬物に加えて、炭素数10~22の脂肪族アルコール、炭素数9~22の脂肪族カルボン酸、脂肪族アミン、長鎖脂肪族エステル、N-アルキルラクタム、クロタミトン、モノテルペン系化合物の1種または2種以上から選択される吸収促進剤を含む請求項1又は2記載の薬物放出制御型経皮吸収剤。

【請求項10】 ゴム系粘着成分、粘着付与剤及び可塑剤からなるゴム系粘着剤を、揮発性有機溶剤に溶解し、該溶液に薬物を内蔵したマイクロカプセルと水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末を分散し、該分散物を基布又は離型紙に塗布し、有機溶剤を揮発し、離型紙又は基布を貼り合わせてなるテープ剤。

【請求項11】 ゴム系粘着成分、粘着付与剤及び可塑剤からなるゴム系粘着剤を、揮発性有機溶剤に溶解し、該溶液に薬物を内蔵したマイクロカプセルと水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末を分散し、該分散物を基布又は離型紙の一部に塗布し、ゴム系粘着剤と積層するか又はゴム系粘着剤を分離して塗布したパッチ型貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、治療目的に応じて薬物の放出速度を任意に制御でき、貯蔵安定性に極めてすぐれ、また貼付によるかぶれなどのない安全性の高い経皮吸収剤に関する。

【0002】

【従来の技術】天然及び合成ゴム系の粘着剤を主成分とする貼付剤は、薬剤の分解・揮発などによる含量低下や粘着力低下などの製剤的变化が起きやすく、貯蔵安定性が悪いという欠点を有している。また、ゴム系粘着剤は、水分を吸収しないため、貼付時に発汗したり皮膚水分の高い場合では剥がれやすくなり、また密封性が高い場合にはふやけによりかぶれの原因となる場合があった。貼付剤の使用時に粘着剤に通気性が少ないか、全く無い場合、貼付部位の角質細胞は密封されるので、皮膚水分によりふやけた過水和の状態になっている。また、逆に、乾燥している表皮層では脆弱化しているため、貼付剤を剥がした時、皮膚は弱い層で剥離する。この状態で同じ部位に何度も貼付剤を貼ると、角質層は破壊されて、血管拡張による紅斑を生じて発疹し、かぶれる結果となる。また、乾燥して脂気のない老人の皮膚は良く付着するのに対して、脂肪肌、湿り肌では従来の経皮吸収剤では接着力が低い欠点があった。マイクロカプセルを含有する経皮吸収剤としては、特公平2-38569号公報では吸収促進剤を芯物質としたマイクロカプセルを粘着剤層中に分散し、貼付時に皮膚水分によつて壁物質が膨潤して吸収促進剤が拡散し、粘着剤層中に分散することにより、粘着層中の薬物の経皮吸収が促進されとの提案がなされている。この発明においては疎水性である合成ゴム系粘着剤層中への皮膚水分の吸収はないため、膨潤するマイクロカプセルは粘着剤表面のマイクロカプセルに限定され、また薬物は粘着剤層に分散又は溶解しているために、薬物成分間の相互作用により貯蔵安定性が低いと考えられる。特開平3-163013号公報では薬物を芯物質として内蔵し、壁物質としてポリマリン系樹脂を主成分とする鎮痒剤マイクロカプセルが

提案されている。この発明では、製剤の安定性は高いと考えられるが、壁物質の破壊は外部からの物理的な摩擦によらなければならない。特許出願公表平4-503810号公報においてもエストロゲンのマイクロリザーバーを分散させた経皮吸収製剤が提案されているが壁物質の破壊及び芯物質の拡散が充分とは考えられない。これらの従来技術においては製剤の貯蔵安定性が悪く、また薬物の放出速度の制御は不可能である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】優れた医療用貼付剤の条件としては、薬物の含量低下や粘着力低下がなく貯蔵安定性に優れ、貼付時には汗水などによって湿った皮膚に対しても適度な粘着力を維持し、また剥離時には皮膚を損傷しないことが挙げられる。経皮吸収製剤として特に重要な条件は、薬物の吸収性が高く、治療目的に応じて薬物の放出速度を製剤的に制御できるものであることが望ましい。本発明は、上記した天然又は合成ゴム粘着剤を用いる貼付剤の問題を解決し、さらに薬物の放出量を任意に制御できる優れた経皮吸収製剤を開発することを課題とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、ゴム系粘着剤を使用する経皮吸収製剤において、薬物または薬物と吸収促進剤を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセルをゴム粘着剤中に、ゴム系粘着剤と分離して分散することにより、貯蔵安定性の高い貼付剤としたものである。また、異なる壁厚と粒度分布を有するマイクロカプセルを数種類混合することにより、薬物の放出速度を任意に制御できるようにしたものである。さらに、粘着剤中に水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末と水溶性樹脂粉末を分散させることにより、貼付時に皮膚から分泌する汗水を粘着剤中に吸収することにより、従来のゴム系粘着剤の問題点を解決したものである。

【0005】ゴム系粘着剤中に分散されているマイクロカプセルからの薬物の放出量および放出速度は、ゴム系粘着剤中に分散されているマイクロカプセル、吸水性樹脂粉末及び水溶性高分子粉末の濃度、マイクロカプセルの壁物質の厚さ、マイクロカプセル粒子の大きさ等に依存し、それらの因子を制御することにより調節されるが、特に経時的な薬物の放出量及び放出速度は壁物質の厚さの異なるカプセル粒子及び／又は粒度分布が異なるカプセル粒子を混合使用することにより制御される。従って、本発明の第一のタイプの製剤はゴム系粘着剤中に、薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセルと水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末を分散することを特徴とする薬物放出制御型経皮吸収製剤である。また本発明の第二のタイプの製剤はゴム系粘着剤中に、薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセル、水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶

性の吸水性樹脂粉末ならびにゴム及びゴム溶媒不溶性で水分の存在下で粘着性を有する水溶性高分子粉末を分散することを特徴とする薬物放出制御型経皮吸収製剤である。また本発明の第三のタイプの製剤は上記の第一及び第二のタイプにおいて、壁物質の厚さが2種または3種以上の異なる厚さを有するマイクロカプセル粒子及び／又は2種または3種以上の異なる粒度分布を有するマイクロカプセル粒子を混合した薬物放出制御型経皮吸収剤である。更にまた、本発明はそれら製剤を使用したテープ剤またはパッチ型貼付剤にも関するものである。

【0006】

【作用】本発明の経皮吸収製剤においては、薬物または薬物と吸収促進剤のマイクロカプセル化により、製剤の貯蔵安定性を高め、薬物の放出速度を任意に制御することを可能とする。また、経皮吸収製剤の貼付時には、粘着剤中に分散された粉末状の吸水性樹脂は、汗水などの体液を粘着剤内部に吸収し、皮膚と粘着剤の界面に汗水などの老廃物の滞留をなくし、貼付剤が皮膚面より剥がれにくくすると同時に、吸収した水分によりマイクロカプセルの水溶性の壁物質を破壊し、マイクロカプセルに内蔵した薬物または薬剤と吸収促進剤を粘着剤層中に溶出拡散させる。また、基剤中に分散された粉末状の水溶性高分子は、水分の存在下で製剤に粘着性を付与する作用を有するので、角質の剥離しない、かぶれにくい経皮吸収製剤が得られる。本発明の貼付剤により密封された部位においては、貯留した水分により角質層が軟化・膨潤することによつて、バリア性が低下し、薬物の経皮吸収は著しく増大する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で使用するゴム系粘着剤成分としては、天然ゴム；イソプレン系ゴム；イソプレン系ゴム；スチレン-ブタジエンゴム、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体等のスチレン共重合体系ゴム；シリコン系ゴム及びアクリル系ゴムから1種又は2種以上適宜選択される。粘着付与剤成分は、石油樹脂、ロジン、水添ロジン、エステルガム、テルペン樹脂、変性テルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油クラッキング留分、芳香族炭化水素樹脂、スチレン系樹脂及びイソプレン系樹脂から1種又は2種以上適宜選択される。また、可塑剤成分は、ポリブテン、低分子ポリイソブチレン、ワセリン、ラノリン、流動パラフィン、高級脂肪酸エステル類、植物油及び動物油から1種又は2種以上適宜選択される。本発明のゴム系粘着剤は、主として、上記ゴム系粘着剤成分、粘着付与剤成分及び可塑剤成分からなるが、粘着付与剤成分はゴム系粘着剤成分100重量部に対して40～200重量部、好ましくは60～100重量部配合され、可塑剤成分はゴム系粘着剤成分100重量部に対して30～300重量部、好ましくは75～250重量部配合される。また、天然ゴ

ム及び合成ゴムは分子中に不飽和結合をもつため、酸素や紫外線に対して劣化する恐れがあるので、ゴム系粘着剤には、抗酸化剤や紫外線吸収剤、例えばジブチルヒドロキシフェニル、4-エチル-6-ブチルフェノールなどの安定剤を配合するのが好ましい。

【0008】本発明では、薬物はマイクロカプセルとしてゴム系粘着剤中に混合、分散させる。薬物は、油性で壁物質を溶解しない物質、即ちサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、d1-メントール、d1-カンフル、竜のう、ハッカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニルアミド、サリチル酸ジフェニヒドラミン、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、イブプロフェン、ジクロフェナック、メフェナム酸、d-マレイン酸クロルフェニラミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、サリチル酸ジフェニヒドラミン、ジフェニヒドラミン、プロゲステロン、テストステロン、エストリオール、エストラジオール、エチニルエストラジオール、プロプラノール、ツロブテロール、スコボラミン、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、プロピオン酸ベクロメタノン、アトロピン及びリドカイン等から選択された1種又は2種以上を用いることができるが、上記薬物に限定されるものではない。マイクロカプセルの壁物質としては、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロース等の水溶性の高分子物質を1種又は2種以上混合し、芯物質と壁物質の混合割合・マイクロカプセルの硬化時間などの調製条件を変えてマイクロカプセルの膜厚を調製することにより、製剤からの薬物の放出速度を制御することができる。さらに、2種以上の異なる壁厚のマイクロカプセル粒子を混合することにより、薬物の放出速度を任意に制御することができる。

【0009】マイクロカプセルの粒子径は、小さすぎると内包薬物の含有量が少なくなる。また、粒子径が大きすぎると粘着剤中での混合、基布への塗布、乾燥工程での粒子の破壊が起こり、製剤の安定性が得られない。従って、マイクロカプセルの粒子径は1~100μ程度の範囲が好ましい。マイクロカプセルの膜厚についても同様で0.2μ以下では破壊されやすく、製剤の安定性が得られず、また2μ以上の厚さではマイクロカプセル膜が破壊されにくくなり、芯物質の溶出が遅くなるので、膜厚は0.2~2μ程度の範囲が好ましい。また、マイクロカプセルの芯物質の割合は85~90%が最も好ましい。また、高分子物質を単独又は2種以上混合し、芯物質と壁物質の種類・混合割合・マイクロカプセルのゲル化の時間などの条件を変えて、マイクロカプセルを調整することにより、種々の粒子径や壁厚のマイクロカプセルが得られる。この異なる粒子径・壁厚のマイクロカプセルを2種以上混合することにより、薬物の放出速度を任意に制御することが可能である。即ち壁厚の薄い

マイクロカプセル粒子は貼付後の微量の吸水により容易に破壊されるために薬物の放出は早くなり、壁厚の厚い粒子では薬物の放出は遅くなる。従って治療目的に応じてマイクロカプセルの壁厚を調整することにより、薬物の放出速度を任意に制御することが可能である。

【0010】マイクロカプセルの芯物質としては、薬物以外に、吸収促進剤を内蔵させることにより、貯蔵安定性に優れ、薬物の吸収性の高い優れた製剤が得られる。吸収促進剤としては、壁物質を溶解しない物質、即ち炭素数10~22の脂肪族アルコール、炭素数9~22の脂肪族カルボン酸、脂肪族アミン、長鎖脂肪族エステル、N-アルキルラクタム、クロタミトン、モノテルペン系化合物の群から1種又は2種以上が適宜選択される。

【0011】本発明で使用する吸水性樹脂粉末としては、デンプン-ポリアクリル酸塩グラフト共重合体(商品名「サンウエット」三洋化学工業)、架橋ポリアクリル酸塩(商品名「アラソープ」荒川化学工業、商品名「アクアキープ」製鉄化学工業、商品名「アクアリック」日本触媒化学工業)、アクリル酸-ビニルアルコール共重合体(商品名「スミカゲルSタイプ」住友化学工業)、ポリエチレンオキサイド架橋体(商品名「スミカゲルRタイプ」住友化学工業)、架橋イソブチレン-マレイン酸塩共重合体系(商品名「K1ゲル」クラレ)等である。該吸水性樹脂は、水溶性の樹脂を適度に架橋した三次元構造の樹脂で、分子中の水酸基、カルボン酸基、カルボン酸塩基等の親水性基を有していることにより高い吸水能力を有するものであり、その水吸収能は脱イオン水として100g/g以上の高吸収能を有するものが好ましい。吸水性樹脂粉末の平均粒子径は、1~100μ、特に5~30μが好ましい。吸水性樹脂は単独で用いてもよく、また種類、粒子径の異なる2種以上の樹脂を混合して用いても良い。吸水性樹脂粉末は、ゴム粘着剤に対して0~30重量%、好ましくは5~20重量%配合される。

【0012】本発明で使用する水の存在下で粘着性を有する水溶性高分子粉末としては、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリアクリルアミド、ポリエチレンオキシド、ポリエチレンイミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等の粉末である。これらの水溶性高分子粉末の平均粒子径は、1~100μ、特に5~30μが好ましい。水溶性高分子粉末は単独で用いてもよく、また種類、粒子径の異なる2種以上の樹脂を混合して用いても良い。水溶性高分子粉末は、ゴム粘着剤に対して0~30重量%、好ましくは5~20重量%配合される。

【0013】本発明の経皮吸収製剤は、テープ剤、パッチ型貼付剤等任意の形態で使用に供される。図1はテー

ブ剤において、分散物を基布又は離型紙に塗布した層の説明図、図2はテープ剤の断面図である。該図面において、1は粘着剤層、2はマイクロカプセル、3は吸水性樹脂粉末、4は基布、5は離型紙を示す。テープ剤は、ゴム系粘着成分、粘着付与剤及び可塑剤からなるゴム系粘着剤を揮発性有機溶剤に溶解し、該溶液に薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセル2と水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末3を分散し、該分散物を基布4又は離型紙5に塗布し、有機溶剤を揮発し、マイクロカプセル2及び吸水性樹脂粉末3が分散した粘着剤層1を形成し、これに離型紙5又は基布4を貼り合わせることで製造することができる。図3及び図4は、パッチ型貼付剤の一例を、また図5及び図6はパッチ型貼付剤の他の例を示す。パッチ型貼付剤においても、テープ剤と同様に、ゴム系粘着成分、粘着付与剤及び可塑剤からなるゴム系粘着剤を、揮発性有機溶剤に溶解し、該溶液に薬物を内蔵した水溶性の壁物質からなるマイクロカプセル2と水不溶性でゴム及びゴム溶媒不溶性の吸水性樹脂粉末3を分散することにより粘着剤は作られる。該粘着剤は、図3及び図4に示されているように、基布4又は離型紙5の一部、例えば真中部分に塗布してマイクロカプセル2及び吸水性樹脂粉末3が分散した粘着剤層1を形成し、残りの部分、例えば基布4又は離型紙5の周辺部分には、マイクロカプセルを含まない粘着剤層6を塗布するか、或いは図5及び図6に示されているように、マイクロカプセルを含まない粘着剤層6とを積層することによりパッチ型貼付剤は製造される。粘着剤の塗工方法としては、熱圧法（カレンダー塗工）、熱溶融法（ホットメルト塗工）及び溶液塗工など、いずれの塗工法でも実施可能であるが、カレンダー塗工、ホットメルト塗工ではマイクロカプセルの膜厚が薄い場合、粒子の破壊があり、溶液塗工が最も好ましい。溶液塗工で用いる溶剤としては、トルエン、*n*-ヘキサン、イソヘキサン、シクロヘキサン、ゴム用揮発油などの天然ゴム、合成ゴムの溶解性が高い溶剤を使用するのが好ましい。また、基材としては、ポリ塩化ビニル系フィルム、ポリエステル系フィルム、ポリオレフィン系フィルム、ポリ塩化ビニルフィルムとポリエステルフィルムとのラミネートフィルム、ポリエステル、ポリブチレン、レーヨン等の不織布又は織布、ポリエステルフィルムに不織布を熱溶着加工したフィルム等が使用される。

【0014】

【実施例】

（実施例1）

マイクロカプセルの調製

5%ポリビニルアルコール水溶液250部と5%カルボキシメチルセルロース水溶液250部、フルルビプロフェン80部及びセスキオレイン酸ソルビタン50部を攪拌混合し o/w 型エマルジョンとし、40℃に昇温し、

5%塩化ナトリウム250部を徐々に添加する。次に、10℃まで冷却し50%グルタルアルデヒド20部を加えて15時間攪拌し、40℃に加熱して更に3時間攪拌する。次いで洗浄、ろ過し、スプレー乾燥した。得られたマイクロカプセルの芯物質濃度は87%、内薬物（フルルビプロフェン）47.1%、平均粒子径16 μ であった。

経皮吸収剤の製造

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体30部、ポリイソブチレン10部、流動パラフィン20部、粘着付与剤（エスコレット5300）30部を n -ヘキサン350部に混合溶解し、得られた粘着剤溶液に、上記マイクロカプセル3部及び100メッシュに篩過したデンプン・ポリアクリル酸グラフト共重合体5部、100メッシュに篩過したポリアクリル酸粉末（ハイビスワコーゲル）5部を混合分散する。次いで、該分散物を離型紙に塗布し、加熱して n -ヘキサンを揮発させた後、塩化ビニルフィルムを貼り合わせることで、経皮吸収剤を得る。

【0015】（実施例2）

マイクロカプセル（I）の調製

クロタミトン20部、ブチレングリコール20部、エチニルエストラジオール10部を10%ゼラチン水溶液30部に分散乳化し o/w 型エマルジョンとした後、10%アラビアゴム水溶液30部を加え、約20分間混合する。次に、40℃の温水200部を加えた後、10%酢酸にてpHを4~4.3に調整し、ゾル形成後、5℃に冷却してゲル化後、30%ホルマリン1部を加え、更に10%苛性ソーダを滴下してpH9とし、徐々に加熱し、50℃で約1時間攪拌する。次いで洗浄、ろ過し、スプレー乾燥することにより芯物質89%、内薬物（エチニルエストラジオール）12.7%、平均粒子径13 μ の球形のマイクロカプセルを得る。

マイクロカプセル（II）の調製

クロタミトン15部、ブチレングリコール20部、エチニルエストラジオール15部を12.5%ゼラチン水溶液40部に分散乳化し o/w 型エマルジョンとした後、10%アラビアゴム水溶液30部を加え、約20分間混合する。次に、40℃の温水200部を加えた後、10%酢酸にてpHを4~4.3に調整し、ゾル形成後、5℃に冷却してゲル化後、30%ホルマリン1部を加え、更に10%苛性ソーダを滴下してpH9とし、徐々に加熱し、50℃で約1時間攪拌する。次いで洗浄、ろ過し、スプレー乾燥することにより芯物質76%、内薬物（エチニルエストラジオール）15.1%、平均粒子径16 μ の球形のマイクロカプセルを得る。

経皮吸収剤の製造

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体25部、ポリイソブチレン15部、流動パラフィン25部、粘着付与剤（エスコレット5300）25部を n -ヘキ

サン340部に混合溶解し、得られた粘着剤溶液に、上記マイクロカプセル(1)2部、上記マイクロカプセル(II)3部及び100メッシュに篩過したデンプン・ポリアクリル酸塩グラフト共重合体(サンウエットIM1000)7部を混合分散する。次いで、該分散物を離型紙に塗布し、加熱してn-ヘキサンを揮発させた後、塩化ビニルフィルムを貼り合わせることで、経皮吸収剤を得る。

【0016】

【発明の効果】本発明の経皮吸収剤は、薬物と吸収促進剤をマイクロカプセルにしたことにより、製剤の貯蔵安定性が極めて高い。また皮膚への貼付によって体液を膏体中に吸収し、マイクロカプセルを徐々に破壊して薬物と吸収促進剤を溶出させるため数種類の膜厚の異なるマイクロカプセルを混合することにより、薬物の放出速度を任意に制御することができる。本発明の付帯的な効果としては、体液を製剤中に取り込むため、発汗による剥離がない。

*

*【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のテープ剤における粘着剤層の説明図である。

【図2】本発明のテープ剤の断面図である。

【図3】本発明のパッチ型貼付剤の1例における、粘着剤層の説明図である。

【図4】本発明のパッチ型貼付剤の断面図である。

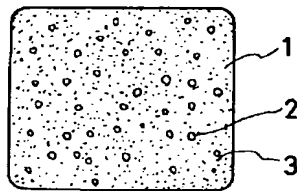
【図5】本発明のパッチ型貼付剤の他の例における、粘着剤層の説明図である。

【図6】本発明のパッチ型貼付剤の他の例における断面図である。

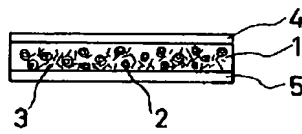
【符号の説明】

- 1 粘着剤層
- 2 マイクロカプセル
- 3 吸水性樹脂粉末
- 4 基布
- 5 離型紙
- 6 粘着剤

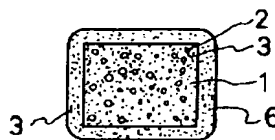
【図1】



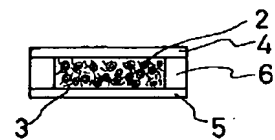
【図2】



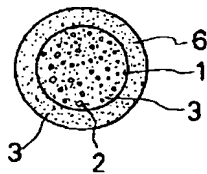
【図3】



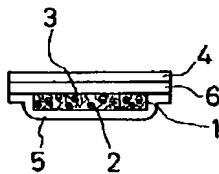
【図4】



【図5】



【図6】



THIS PAGE BLANK (USPTO)